

· 实验研究 Experimental research ·

吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子治疗肺腺癌
有效性的动物研究

姚林艳, 李超杰, 王子寅, 单群刚, 庞浩鹏, 陆 健, 贡 桔, 王忠敏, 刘芬菊

【摘要】目的 研究吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子治疗肺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤有效性研究。**方法** 利用稳定表达荧光素酶的 A549-luc 人肺腺癌细胞建立裸鼠皮下移植瘤模型 24 只, 20 d 后成瘤大小 $8\sim 10\text{ mm}$ 。24 只荷瘤裸鼠随机分为空白对照组 6 只、 ^{125}I 放射性粒子植入组 6 只, 吉非替尼组 6 只, 吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入组 6 只。观察肿瘤生长情况, 持续测量肿瘤大小变化。利用活体生物发光成像检测含荧光素酶报告基因的人肺腺癌 A549-luc 细胞在体内的生物发光活性。治疗前和治疗后 1 周行 ^{18}F -FDG Micro-PET/CT 检查。35 d 后处死裸鼠, 绘制肿瘤生长曲线。**结果** 4 组治疗前肿瘤体积差异无统计学意义, 治疗后 5 周 4 组(对照组, ^{125}I 放射性粒子组, 吉非替尼组, 联合用药组)肿瘤体积分别为($1\ 509.25 \pm 709.93$)、(840.45 ± 43.35)、($1\ 052.96 \pm 247.42$)和(317.34 ± 52.08) mm^3 , 联合组与另外 3 组比较差异有统计学意义($F=10.305, P<0.05$)。吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子明显低于吉非替尼组、 ^{125}I 放射性粒子组和对照组, 且明显低于治疗前; 4 组治疗前肿瘤生物荧光信号强度无明显差异, 治疗后 4 周 4 组肿瘤生物荧光光子数分别为($198\ 605\ 000.0 \pm 12\ 976\ 503.00$)、($99\ 263\ 333.33 \pm 49\ 293\ 480.57$)、($87\ 419\ 500.0 \pm 24\ 039\ 740.21$)、($48\ 433\ 333.33 \pm 14\ 417\ 910.62$) $\text{P/sec/cm}^2/\text{sr}$, 差异有统计学意义($F=28.975, P<0.05$), 吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入组明显低于单独 ^{125}I 放射性粒子组、吉非替尼组和对照组, 且明显低于治疗前。4 组治疗前 SUVmax 和 SUVmean 值差异无统计学意义, 治疗后 1 周 4 组 SUVmax 和 SUVmean 值分别为 0.79 ± 0.14 和 0.54 ± 0.06 、 0.76 ± 0.33 和 0.47 ± 0.41 、 0.79 ± 0.15 和 0.48 ± 0.11 、 0.74 ± 0.14 和 0.57 ± 0.74 , 差异无统计学意义($F=0.201, P>0.05$)。**结论** 吉非替尼联合 ^{125}I 粒子近距离治疗能显著抑制肿瘤的生长。

【关键词】 ^{125}I 粒子; 肺腺癌; 吉非替尼; 生物荧光成像; ^{18}F 标记脱氧葡萄糖代谢

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-01-0063-07

The effectiveness of gefitinib combined with ^{125}I radioactive particles for the treatment of pulmonary adenocarcinoma: an experimental study in nude mice YAO Linyan, LI Chaojie, WANG Ziyin, SHAN Qungang, PANG Haopeng, LU Jian, GONG Ju, WANG Zhongmin, LIU Fenju. Department of Interventional Radiology, Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: WANG Zhongmin, E-mail: wzm0722@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy of gefitinib combined with ^{125}I radioactive particles in the treatment of transplantation tumor of lung cancer cell line A549 in nude mice. **Methods** A total of 24 nude mice models were established by using human lung adenocarcinoma

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.01.013

基金项目: 上海市卫生计生委重点项目(201640015)、上海市医学重点专科建设项目(ZK2015A22)、上海市自然科学基金(19ZR1432600)

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射介入科(姚林艳、李超杰、王子寅、单群刚、庞浩鹏、王忠敏); 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院放射科(陆 健、贡 桔); 苏州大学医学部放射医学与防护学院(刘芬菊)

通信作者: 王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

cells with stable expression of luciferase A549-luc. The tumor size was about 8-10 mm at 20 days after implantation of tumor cells. The mice were randomly and equally divided into blank control group ($n=6$), ^{125}I seed implantation group ($n=6$), gefitinib group ($n=6$) and gefitinib plus ^{125}I seed implantation group (combination group, $n=6$). The growth of the tumors was under close observation, and the change of tumor size was continuously measured. Bioluminescence imaging was used to detect the bioluminescence activity of human lung adenocarcinoma A549-luc cells containing the luciferase reporter gene in vivo. 18 F-FDG Micro-PET/CT was performed before and one week after treatment. The experimental mice were sacrificed at 35 days after treatment, and the tumor growth curve was drawn. **Results** No statistically significant difference in preoperative tumor volume existed between each other among the four groups. Five weeks after treatment, the tumor volumes of the control group, ^{125}I seed implantation group, gefitinib groups and combination group were (1509.25 ± 709.93) mm^3 , (840.45 ± 43.35) mm^3 , (1052.96 ± 247.42) mm^3 and (317.34 ± 52.08) mm^3 respectively. There was significant difference in tumor volume between the combination group and each of the other three groups ($F=10.305$, $P < 0.05$). The tumor volume in the combination group was significantly smaller than that in other three groups, and also it was remarkably smaller than its preoperative one. Before treatment there was no significant difference in the bioluminescence signal intensity between each other among the four groups. Four weeks after treatment, the biofluorescence photons of the control group, ^{125}I seed implantation group, gefitinib groups and combination group were ($198\ 605\ 000.0 \pm 12\ 976\ 503.00$), ($99\ 263\ 333.33 \pm 49\ 293\ 480.57$), ($87\ 419\ 500.0 \pm 24\ 039\ 740.21$) and ($48\ 433\ 333.33 \pm 14\ 417\ 910.62$) P/sec/ cm^2/sr respectively, the difference between each other among the four groups was statistically significant ($F=28.975$, $P < 0.05$). The biofluorescence photons of the combination group was strikingly lower than that of other three groups, and it also was remarkably lower than its preoperative one. No statistically significant differences in preoperative SUV_{max} and SU_{Vmean} values existed between each other of the four groups. One week after treatment, the SUV_{max} and SU_{Vmean} values in the control group, ^{125}I seed implantation group, gefitinib groups and combination group were (0.79 ± 0.14) and (0.54 ± 0.06), (0.76 ± 0.33) and (0.47 ± 0.41), (0.79 ± 0.15) and (0.48 ± 0.11), (0.74 ± 0.14) and (0.57 ± 0.74) respectively, the differences in SUV_{max} and SU_{Vmean} values between each other among the four groups were not statistically significant ($F=0.201$, $P > 0.05$). **Conclusion** Gefitinib combined with ^{125}I radioactive particles brachytherapy can significantly inhibit tumor growth. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 63-69)

【Key words】 ^{125}I particle; lung adenocarcinoma; gefitinib; biofluorescence imaging; ^{18}F fluorine-fluorinated deoxyglucose

癌症是世界范围主要公共卫生问题,根据 2018 年世界癌症报告(GLOBOCAN)的数据显示,肺癌是最常见的恶性肿瘤,它占总癌症病例的 11.6%,也是癌症死亡的主要原因,占癌症总死亡人数的 18.4%^[1-2]。在肺癌中,非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌总数的 80% 以上,且大部分患者发现时已发展为不宜手术的Ⅲ、Ⅳ期^[3]。因此,晚期 NSCLC 的治疗倾向于多学科,包括手术、化学疗法、放射疗法、免疫治疗和分子靶向疗法等。

放射性粒子可局部直接植入肿瘤组织,通过放射线照射,能够提供更高肿瘤靶区剂量,杀死肿瘤细胞,达到治疗目的^[4]。在恶性肿瘤治疗方面,国内外已有应用 ^{125}I 放射性粒子植入治疗有效性的报道^[5]。然而,在细胞被电离辐射损伤后,会阻碍细胞周期,

使细胞有足够的时间来修复受损的 DNA;此外,它在受损细胞中诱导不能修复的细胞凋亡,从而降低基因组的不稳定性并降低细胞突变的可能性。因此,在放射治疗过程中,肿瘤细胞可以通过细胞周期阻滞的作用,降低对射线的敏感性,从而降低治疗效果^[6]。

表皮生长因子受体(EGFR)是一种受体酪氨酸激酶,与表皮生长因子(EGF)结合后形成同源或异源二聚体,从而激活细胞内酶,启动细胞核中的相关基因,增高基因转录水平,破坏细胞生长平衡,导致肿瘤的发生和发展。研究表明,EGFR 在很多种恶性肿瘤中存在高表达或异常表达,影响患者的预后^[7-9]。EGFR 的表达与放疗疗效成负相关^[10-11]。EGFR 是靶向治疗的关键,在肿瘤基础研究中,已证实 EGFR 相关抗体及抑制剂可用于肿瘤

治疗^[10,12]。吉非替尼是一种靶向 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂,可竞争性抑制配体的结合位点,封闭其活性,从而达到阻断信号转导、抑制肿瘤生长的目的^[9,13]。

大多数靶向治疗主要是靶向恶性癌细胞,很大程度上忽略了肿瘤微环境的影响。NSCLC 中,患者对 EGFR 抑制剂产生应答,但是,由于肿瘤微环境的相互作用、旁路激活、靶点扩增或再次突变等因素的影响,最终产生耐药性^[14]。放疗和分子靶向治疗是 NSCLC 的重要治疗手段。本研究将抗 EGFR 治疗药物吉非替尼和 ¹²⁵I 放射性粒子联合应用,观察吉非替尼和 ¹²⁵I 放射性粒子是否具有协同抗肿瘤作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物和材料

4~6 周龄的雌性 BABL/c 裸鼠 24 只,体重约 20g (上海交通大学医学院动物房提供)。放射性粒子活度 0.6mCi,生物半衰期为 59.6 d 的 ¹²⁵I 粒子(上海欣科医药有限公司提供)。吉非替尼(gefitinib)[商品名易瑞莎(Iressa)]由英国 AstraZeneca 提供,剂型:250 mg/片,溶解于 5%葡萄糖溶液。稳定表达荧光素酶的 A549-luc 细胞(中国科学院提供)。荧光素酶底物(D-luciferin)(北京百灵威科技有限公司);小动物可见光活体成像系统 IVIS Spectrum(Xenogen 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 人肺腺癌 A549 细胞裸鼠皮下移植瘤模型的建立和分组 将人肺腺癌 A549-luc 细胞 1×10^7 /mL 接种到裸鼠右侧腋窝皮下,每只 0.2 mL。隔天观察移植瘤生长。每 3~4 天用游标卡尺测量移植瘤大小,接种 20 d 后,当移植瘤成瘤大小 8~10 mm 时,24 只荷瘤裸鼠随机分为空白对照组、¹²⁵I 放射性粒子组,吉非替尼组,吉非替尼联合 ¹²⁵I 放射性粒子组,每组 6 只。吉非替尼单药组:吉非替尼混悬液按 0.1 mL/10g 规格灌胃,每天 1 次,连续用药 5 周;¹²⁵I 放射性粒子组:每个移植瘤内置入 1 枚 0.6 mCi 粒子源;联合治疗组:按 ¹²⁵I 放射性粒子组及吉非替尼组的剂量联合给予;对照组:5%葡萄糖溶液,每天 1 次灌胃,用量和用法与吉非替尼治疗组相同。全部裸鼠均在末次给药 24 h 后,通过颈椎脱臼处死。根据公式 $V=L \times W^2/2$ (L 为最长径, W^2 为与 L 相垂直的横径)计算移植瘤体积,绘制肿瘤生长曲线。剥离皮下肿瘤迅速将肿瘤组织切成多个小组织块并

置于液氮中以便 RT-PCR 检测使用。

1.2.2 活体生物荧光检测 裸鼠皮下接种 A549-luc 细胞后,在接种后第 3 周进行活体荧光检测,治疗后第 1、2、3 周应用 IVIS-Spectrum 系统检测皮下移植瘤的生物发光信号。检测时,每只裸鼠按照 150 mg/kg 体重的量腹腔内注射荧光素底物,并在异氟烷麻醉后 10~15 min 进行体内成像。成像后,应用系统附带软件检测皮下肿瘤生物发光信号强度。

1.2.3 ¹⁸F-FDG Micro-PET/CT 成像 采用 Super Nova PET/CT 扫描仪(PINGSANG Healthcare 公司),治疗前和治疗后 1 周分别进行显像。将麻醉后的裸鼠俯卧位固定在扫描架上,先行 CT 检查(参数为 80 kV,0.5 mA),曝光时间为 10 min,然后以相同的体位进行 PET 采集。通过腹腔注射 7.4 MBq ¹⁸F-FDG 进行 PET 显像,并在注射显像剂后 1 h 进行延迟显像,持续采集 20 min。以 3D 模式获取图像,重建冠状、矢状及横断面图像。以肿瘤最大层面计算最大标准摄取值(SUV_{max})和平均标准摄取值(SUV_{mean})

1.3 统计学处理

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS22.0 软件进行分析。采用单因素方差分析(one-way ANOVA)比较治疗前及治疗后肿瘤体积、肿瘤荧光平均值及裸鼠体重。4 组治疗前后的肿瘤体积、肿瘤荧光平均值及裸鼠体重的比较均采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 移植瘤动物模型

共计接种 24 只,全部顺利成瘤,成瘤率 100%。从皮下种植开始至取瘤结束,所有裸鼠均全部存活,均未发现明显放射诱导损伤。所有植入粒子未见移位、遗失,均成功回收,储备在铅盒中进行安全处理。

2.2 抑瘤效应

空白对照组、¹²⁵I 放射性粒子植入组、吉非替尼组和吉非替尼联合 ¹²⁵I 放射性粒子植入治疗组,治疗前的肿瘤体积分别为 $(282.89 \pm 71.32) \text{ mm}^3$ 、 $(289.51 \pm 69.90) \text{ mm}^3$ 、 $(287.79 \pm 32.96) \text{ mm}^3$ 和 $(287.99 \pm 44.19) \text{ mm}^3$,4 组中各组间差异无统计学意义($F=0.015$, $P > 0.05$);经过 4 种不同方法干预后 2 周,各组移植瘤体积比较差异有统计学意义($F=6.617$, $P < 0.05$),从此至治疗结束 3 个时间点,即第 3 至 5 周,各组移植瘤体积间比较差异均有统计学意义($F=5.156, 8.432, 10.305$, $P < 0.05$)。空白对

照组、 ^{125}I 放射性粒子植入组、吉非替尼组和吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入治疗组治疗后的肿瘤体积分别为 $(1\,509.25 \pm 709.93) \text{ mm}^3$ 、 $(840.45 \pm 43.35) \text{ mm}^3$ 、 $(1\,052.96 \pm 247.42) \text{ mm}^3$ 和 $(317.34 \pm 52.08) \text{ mm}^3$ ，吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入组低于其他 3 组，差异有统计学意义 ($F=10.305$, $P < 0.05$)。治疗后，联合组较 ^{125}I 放射性粒子组和吉非替尼组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。如图 1 显示了裸鼠接受不同方法干预后移植瘤生长曲线。

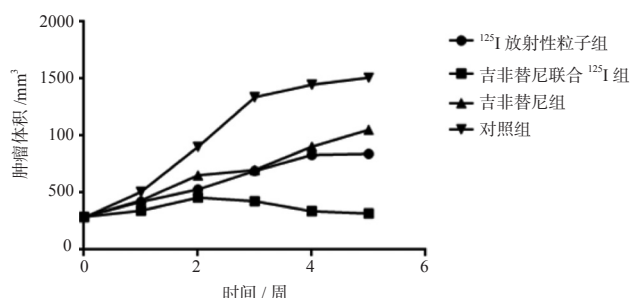


图 1 4 种不同方法处理下肿瘤体积变化

2.3 裸鼠体重

空白对照组、 ^{125}I 放射性粒子植入组、吉非替尼和吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入组治疗前裸鼠体重分别为 (26.17 ± 1.72) 、 (26.17 ± 1.33) 、 (24.83 ± 2.40) 和 $(26.67 \pm 1.86) \text{ g}$ ，差异无统计学意义 ($F=1.062$, $P > 0.05$)，治疗后体重分别为 (27.33 ± 4.08) 、 (26.83 ± 3.12) 、 (24.50 ± 2.59) 和 $(24.50 \pm 2.34) \text{ g}$ ，差异有无统计学意义 ($F=1.408$, $P > 0.05$)，并均较治疗前差异无统计学意义。

2.4 生物发光成像监测

人肺腺癌 A549-luc 细胞注射 BALB/c 裸鼠 3W 后，Xenogen IVIS-spectrum 小动物荧光活体成像仪观察裸鼠中肿瘤生长情况，肿瘤中

荧光光子强度变化。结果显示裸鼠种植部位可检测到生物荧光，提示肿瘤发生。空白对照组、 ^{125}I 放射性粒子植入组、吉非替尼组和吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入组治疗前肿瘤部位生物发光光子数分别为 $(209371666.7 \pm 32194019.58)$ 、 $(2\,108\,666666.7 \pm 76\,166\,519.33)$ 、 $(188\,318333.3 \pm 42\,959\,832.60)$ 和 $(212\,876\,666.7 \pm 70\,366\,339.02) \text{ P/sec/cm}^2/\text{sr}$ ，差异无统计学意义 ($F=0.27$, $P > 0.05$)，治疗后检测生物荧光信号，光子数分别为 $(198\,605\,000.0 \pm 12\,976\,503.00)$ 、 $(99\,263\,333.33 \pm 49\,293\,480.57)$ 、 $(87\,419\,500.0 \pm 24\,039\,740.21)$ 、 $(48\,433\,333.33 \pm 14\,417\,910.62) \text{ P/sec/cm}^2/\text{sr}$ ，差异有统计学意义 ($F=28.975$, $P < 0.05$)， ^{125}I 放射性粒子植入组、吉非替尼和吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入组差异均较治疗前有统计学意义 ($T=6.392, 9.946, 6.677$, $P < 0.05$)，吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入组低于其他 3 组。空白对照组较治疗前差异无统计学意义 ($T=1.189$, $P > 0.05$)。肿瘤体积大小结果与生物荧光值强弱趋势基本一致。见图 2、图 3、图 4、图 5 (①为治疗前，②、③、④治疗后 1 周、2 周、3 周)

2.5 ^{18}F -FDG Micro-PET 代谢监测

空白对照组、 ^{125}I 放射性粒子植入组、吉非替尼组和吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子植入组的 ^{18}F -FDG SUV_{max} 治疗前为 $0.85 \pm 0.12, 0.85 \pm 0.12, 0.79 \pm 0.05, 0.82 \pm 0.09$ ，治疗后为 $0.88 \pm 0.13, 0.77 \pm 0.10, 0.75 \pm 0.19, 0.75 \pm 0.03$ ，差异无统计学意义 ($F=1.449, 1.604$, $P > 0.05$)。SUV_{mean} 治疗前为 $0.45 \pm 0.06, 0.55 \pm 0.15, 0.52 \pm 0.05, 0.51 \pm 0.08$ ，治疗后为 $0.56 \pm 0.07, 0.54 \pm 0.06, 0.49 \pm 0.12, 0.48 \pm 0.04$ ，差异无统计学意义 ($F=1.155, 1.604$, $P > 0.05$)。如图 6 治疗前和 ^{125}I 放射性粒子联合吉非替尼治疗 1 周后。

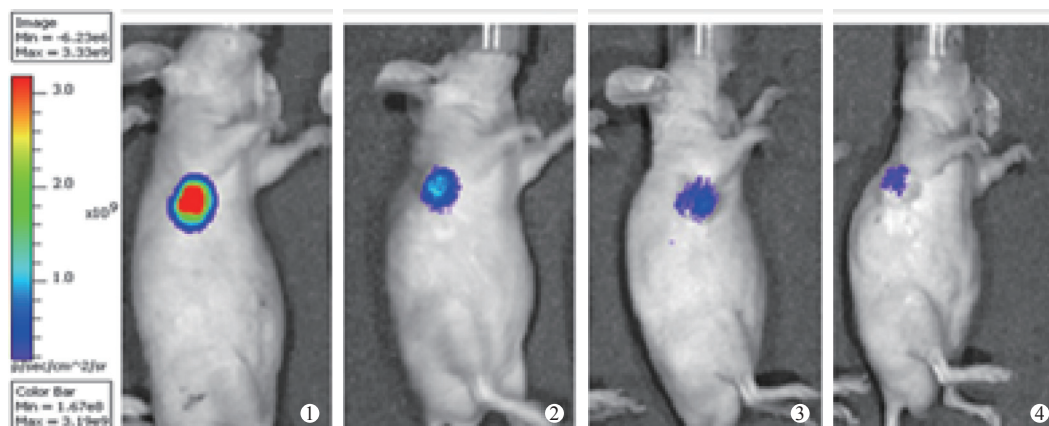


图 2 ^{125}I 放射性粒子联合吉非替尼组 肿瘤生物荧光强度明显减弱

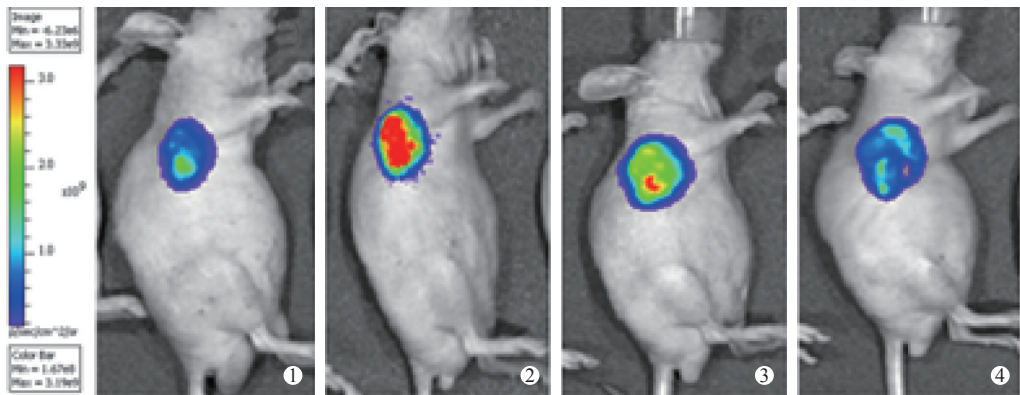


图 3 ¹²⁵I 放射性粒子组 肿瘤生物荧光强度没有明显减弱

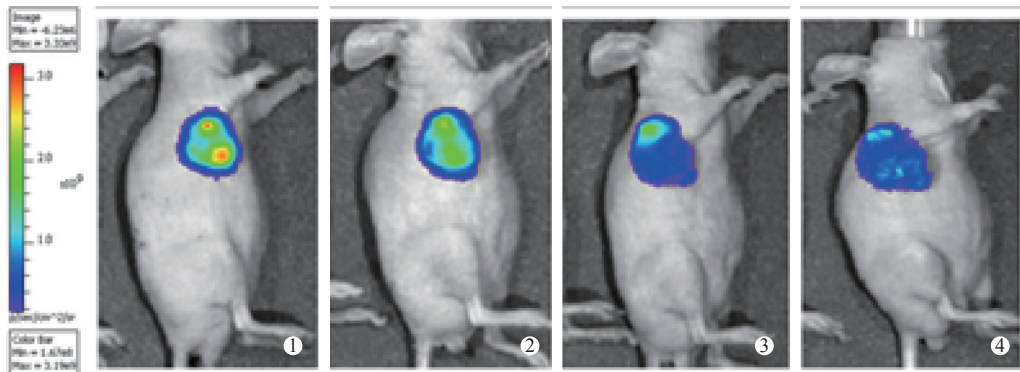


图 4 吉非替尼组 肿瘤生物荧光强度没有明显减弱

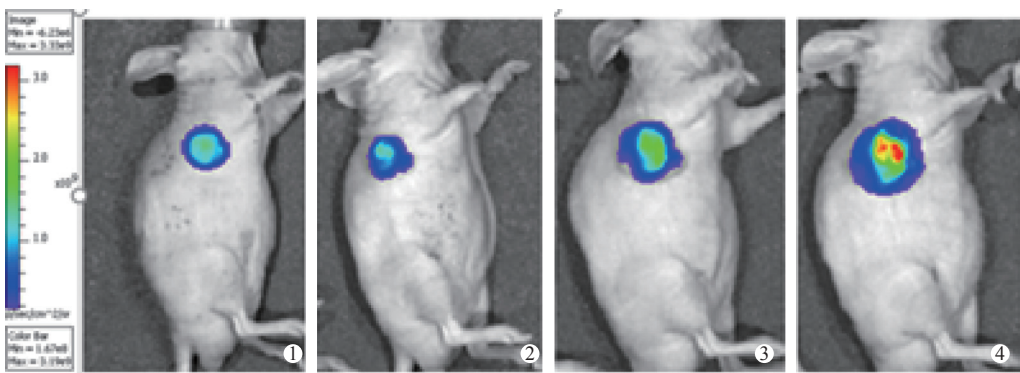
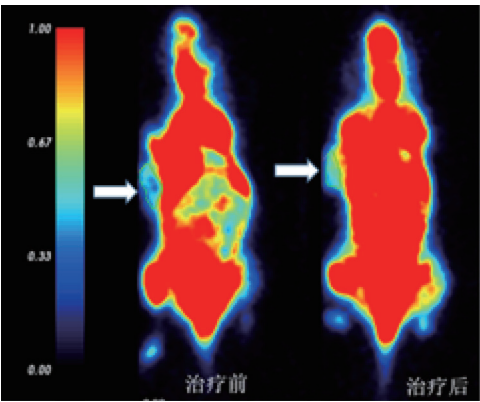


图 5 对照组 肿瘤生物荧光强度增强



¹²⁵I 放射性粒子联合吉非替尼组肿瘤 SUVmax 和 SUVmean 无明显变化

图 6 治疗前和治疗 1 周后

3 讨论

近年来,随着微创技术的发展,放射性粒子植入在恶性肿瘤的治疗中取得了较快进展。¹²⁵I 是一种合成的核素,半衰期为 59.63 d,在衰减时释放能量,分别为 27.4 KeV、35.5 KeV 的 X 射线、 γ 射线;有效的杀伤半径范围是 1.0~1.5 cm。目前临床使用的 ¹²⁵I 放射性粒子长径为 (4.50 ± 0.3) mm,直径为 (0.80 ± 0.03) mm;每粒子放射性活度在 0.5~0.8 mCi^[15]。¹²⁵I 放射活性低、疗效高、精确度高,对正常组织的损伤小等特点。通过将放射性粒子置于肿瘤内,释放出低能 γ 射线破坏肿瘤细胞周期,且在杀灭肿瘤细胞中发挥作用^[16-17]。DNA 是辐射的

主要目标,放射可以使机体内的水分子电离并产生自由基,自由基与生物大分子相互作用,造成组织细胞伤害。

EGFR 是原癌基因 *Cerb-1* (HER-1) 表达产物,具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,与相应配体结合后,引起特定的酪氨酸残基自动磷酸化,最终导致细胞增殖和血管生成,其通过信号转导导致不受控制的细胞生长^[18]。EGFR 在很多恶性肿瘤中存在高表达或异常表达,尤其是在 NSCLC 中,其阳性率甚至高达 80%~85%,而这种高表达状态是导致 NSCLC 放疗抵抗的重要因素^[11]。吉非替尼是一种 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),它竞争性地结合于细胞表面 *Mg-ATP* 结合位点上,阻断其下游的信号转导通路,使细胞周期停止在 G0~G1 交界期,从而抑制细胞周期、促进细胞凋亡、抑制肿瘤增殖和转移^[19-20]。本研究中,4 组裸鼠移植瘤治疗后其体积差异具有统计学意义($F=10.305$, $P<0.05$),且吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子组治疗后肿瘤体积(317.34 ± 52.08) mm^3 明显小于其他组的($1\ 509.25\pm 709.93$)、(840.45 ± 43.35)、($1\ 052.96\pm 247.42$) mm^3 。因此, ^{125}I 放射性粒子联合吉非替尼能够更有效抑制肿瘤生长,但是具体机制仍需进一步研究。

近年来,分子成像技术得到广泛应用,可以实现动物肿瘤模型无创、连续、实时地观察,为肿瘤的分子诊断及治疗提供了重要的研究方法^[21],其中生物发光成像可以检测到动物模型中微小病灶,灵敏度高、安全系数高、没有放射性危害、操作简单、定量准确^[22]。荧光素酶在 ATP 和氧存在的情况下催化荧光素氧化,并在荧光素氧化的过程中,发出生物荧光。使用荧光素酶标记的肿瘤细胞进行小动物体内成像可以更有效地观察肿瘤的发生和发展,并评估治疗效果^[23]。本研究中,在动物荧光活体成像仪观察裸鼠中肿瘤生长情况,治疗后检测生物荧光信号,光子数差异有统计学意义,吉非替尼联合 ^{125}I 放射性粒子组低于其他 3 组。

^{18}F -FDG (氟脱氧葡萄糖)是最主要的肿瘤显像剂之一,恶性肿瘤细胞对葡萄糖的需求量大,注射 ^{18}F -FDG 后,肿瘤病灶部位呈高摄取状态。因此, ^{18}F -FDG PET 显像为功能显像。本实验建立了 A549-luc 裸鼠肿瘤模型,结果显示,治疗前与治疗后肿瘤部分摄取状态并没有明显变化,SUVmax 和 SUVmean 前后差异无统计学意义,推测有可能:选择的是人肺癌 A549 细胞,制作裸鼠肺腺

癌模型,可能存在异质性差异,也可能存在裸鼠体质差异,另外可能实验尚未探索出可以表达阳性结果的浓度及剂量。在相关文献中,也并没有发现应用 A549 细胞建成的裸鼠肺腺癌模型,在 ^{18}F -FDG Micro-PET/CT 成像中相关阳性结果。

实验中,通过皮下注射 A549-luc 细胞建立裸鼠腋下移植瘤模型,采用 ^{125}I 放射性粒子,吉非替尼, ^{125}I 放射性粒子联合吉非替尼分别作用于裸鼠,测量肿瘤大小,利用生物发光成像技术检测治疗前后裸鼠移植瘤生物发光信号值,随治疗时间的延长,皮下移植瘤的体积增长受到抑制,生物发光信号逐渐降低,结果显示各治疗组均能抑制肿瘤组织生长,而 ^{125}I 放射性粒子联合吉非替尼组作用更显著。两药在抑瘤方面具有一定的协同作用。本次实验各组样本量较少,具有局限性,研究中对于 ^{125}I 放射性粒子与吉非替尼联合作用机制仍未明确,接下来需要加大样本量研究并进一步探讨协同作用机制。

[参考文献]

- [1] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66:271-289.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69:7-34.
- [3] Akhtar-Danesh N, Finley C. Temporal trends in the incidence and relative survival of non-small cell lung cancer in Canada: a population-based study[J]. Lung Cancer, 2015, 90:8-14.
- [4] 李 标, 林伟民, 李 富, 等. 新辅助化疗在局部晚期非小细胞肺癌外科手术的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18:1285-1286.
- [5] Zhang T, Lu M, Peng S, et al. CT-guided implantation of radioactive ^{125}I seed in advanced non-small-cell lung cancer after failure of first-line chemotherapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140:1383-1390.
- [6] Li J, Yang CX, Mei ZJ, et al. Involvement of Cdc25c in cell cycle alteration of a radioresistant lung cancer cell line established with fractionated ionizing radiation[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14:5725-5730.
- [7] 刘 萍, 李云峰, 李 强, 等. EGFR、 $\alpha\text{V}\beta 3$ 、ADAM23 在大肠癌中的表达及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31:1-3.
- [8] 秦 娟, 晏 伟, 王三喜, 等. Ki67、p53 及 EGFR 在胃癌组织中的表达水平及临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32:37-39.
- [9] 方 瑜, 王 琳, 李桂梅, 等. c-Met、VEGF、EGFR 和 HER-2 在 AFP 阳性胃癌中的表达研究[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26:662-669.
- [10] 方未晶, 左志贵. EGFR 表达与放疗抵抗的关系及西妥昔单抗用于直肠癌术前放疗增敏的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2015, 44:6-10.
- [11] 冯阳阳, 白雪红, 海 平, 等. 食管鳞癌组织中 HIF-1 α 、VEGF 和 EGFR 的表达与放射治疗疗效的关系[J]. 实用医学杂志, 2016,

- 32:2458-2461.
- [12] 高 岭, 杨增强, 李 宁, 等. 放疗联合吉非替尼治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26:2529-2532.
- [13] 吴艳丽, 芦 爽. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌的作用机制及临床效果[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33:1882-1884.
- [14] Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17:637-658.
- [15] Luo YJ, Liu ZL, Ye PC, et al. Safety and efficacy of intraoperative iodine-125 seed implantation brachytherapy for rectal cancer patients: a retrospective clinical research[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31:1076-1084.
- [16] Li JR, Sun Y, Liu L. Radioactive seed implantation and lobaplatin chemotherapy are safe and effective in treating patients with advanced lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16:4003-4006.
- [17] 李夏南, 朱广迎. EGFR-TKI 联合放疗治疗晚期非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17:357-362.
- [18] 孙文泽, 苏 进, 施 璠, 等. EGFR 与 VEGF 在食管鳞癌组织中的表达及其与疗效的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27:981-985.
- [19] Goffin JR, Zbuk K. Epidermal growth factor receptor: pathway, therapies, and pipeline[J]. Clin Ther, 2013, 35:1282-1303.
- [20] Kao HF, Lin CC, Yang JC. EGFR inhibitors as the first-line systemic treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2013, 9:991-1003.
- [21] Weber J, Haberkorn U, Mier W. Cancer stratification by molecular imaging[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16:4918-4946.
- [22] 郭 萍, 文 玲, 李林林, 等. 活体荧光成像技术评价 X 射线对小鼠乳腺癌移植瘤的治疗效果[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2017, 37:408-414.
- [23] 赵莎莎, 管立勋, 高 哲, 等. 荧光素酶标记 A20 鼠 B 细胞淋巴瘤移植模型的建立[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26:153-158.
- (收稿日期: 2019-06-13)
(本文编辑: 俞瑞纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告
《Journal of Interventional Medicine》
网址: www.keaipublishing.com/JIM
邮箱: j_intervent_med.@163.com